# Über Verbindungen von Aminosäuren und Ammoniak.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

GENEHMIGT

VON DER PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT

ZU BERLIN.

Von

**Hanns von Wülfing**

aus Barmen.

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

Tag der Promotion: 13. August 1910.

259

Referenten:

Professor Dr. **Gabriel.**

Professor Dr. **Nernst.**

Universitäts-Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke), Berlin N. 24
Linienstraße 158.

# Theoretischer Teil.

## I.

Die Amide der Aminosäuren haben bereits vor 40 Jahren das Interesse der organischen Chemiker erregt. Indessen existierte bis in die neueste Zeit keine Methode, nach der die einfachsten Repräsentanten dieser Gruppe leicht zugängig waren.

Erst Fischer und Königs[1]) und später Königs und Mylo[2]) haben einen Weg gefunden, diese Stoffe rein darzustellen, indem sie die Ester der Aminosäuren mit flüssigem Ammoniak behandelten. Der entgegengesetzte, ursprünglich naheliegende Weg, von den Amiden oder Estern der Halogenfettsäuren auszugehen, war der ältere, den Heintz[3]), Schiff und andere versuchten. Nach den ausführlichen Angaben von Heintz gelingt es aber nur auf diesem Wege, geringe Mengen von salzsaurem Glycinamid darzustellen. Schiff bezeichnet es allerdings als leicht, von den Homologen des Chloracetamids zu den halogenwasserstoffsauren Salzen einiger Amide von Aminosäuren zu kommen. Da er jedoch seine Produkte nur durch eine Bromanalyse, die für Amid und Säure fast gleiche

[1]) Emil Fischer und Ernst Königs, Chem. Ber. 37, 4599 (1904).
[2]) Königs und Mylo, Chem. Ber. 41, 4427 (1908).
[3]) Heintz, Liebigs Annalen, Bd. CXLVIII, S. 195; Bd. CL, S. 67.

Werte ergibt, prüfte und seine wenigen Angaben über die Eigenschaften der Präparate für die reinen Stoffe nicht zutreffen, so glaube ich nicht, daß dieser Autor die Aufgabe gelöst hat.

Schiff bezeichnet z. B. bromwasserstoffsaures Alaninamid als sirupöse Masse, die erst nach Verlauf von Monaten kristallin wird. Aus nachfolgender Beschreibung dürfte hervorgehen, daß Schiff das angenommene Produkt nicht in Händen gehabt hat. Demgegenüber zeigen die Angaben von Heintz die diesem Autor eigene Ausführlichkeit. Seine ungünstigen Resultate scheinen z. T. wenigstens dadurch bedingt gewesen zu sein, daß er ausschließlich alkoholisches Ammoniak verwandte.

Die Darstellung des salzsauren Glycinamids gelingt nämlich leicht durch vorsichtiges Amidieren des Chloracetamids mit wäßrigem Ammoniak in der Kälte, am besten bei 0°. Arbeitet man durchweg unterhalb 50°, so ergibt die Amidierung ungefähr 60 Proz. der Theorie an reinem salzsauren Glycinamid. Höheres Erhitzen der wäßrigen Lösung schon auf 80°, und selbst das Kochen verdünnter alkoholischer Lösung führt Verseifung herbei. Bei der leichten Zugängigkeit des Chloracetamids ist dieses einfachste Amid in jeder Menge erhältlich. Die Herstellung des freien Amids ist gleichfalls leicht durchführbar, wenn man bei tiefer Temperatur in der Lösung des salzsauren Salzes die Salzsäure quantitativ absättigt, sofort im Vakuum unterhalb 40° eindampft und das freie Amid mit Chloroform oder mit absolutem Alkohol aufnimmt.

Bei der analogen Darstellung des Alaninamids ist notwendig, direkt vom brompropionsauren Äthyl durch Behandeln mit wäßrigem Ammoniak in der Kälte ohne Isolierung der Zwischenstufe des Halogenfettsäureamids zum bromwasserstoffsauren Alaninamid

vorzudringen. Da der letztere Körper eine große Kristallisationsfähigkeit hat und sich aus heißem absoluten Alkohol leicht umkristallisieren läßt, so wird das Salz des Alaninamids leicht analysenrein erhalten. Es ist jedoch unbedingt nötig, bei diesem Stoffe sowie bei dem bromwasserstoffsauren Aminobuttersäureamid einmal aus Wasser, in dem diese Stoffe leicht löslich sind, umzukristallisieren, und hierdurch sinkt natürlich die Ausbeute. Dasselbe gilt für das bromwasserstoffsaure Aminobuttersäureamid, das in Wasser und Alkohol bereits wieder etwas schwerer löslich ist als das erstere Homologe, daher eine höhere Ausbeute ergibt. Bei der Synthese des Aminobuttersäureamids tritt bereits die Erscheinung auf, daß ein Teil des gebildeten Halogenfettsäureamids sich der Umsetzung mit Ammoniak zum Amid der Aminosäure entzieht. In diesem Falle ist seine Menge noch gering und beeinträchtigt den sonst glatten Reaktionsverlauf wenig, zumal die Kristallisationskraft des bromwasserstoffsauren Aminobuttersäureamids noch größer ist als die des homologen Alaninkörpers.

Bei dem nächsthöheren Gliede der Reihe, und zwar handelt es sich hier wie bei den natürlichen Aminosäuren um verzweigte Ketten, tritt diese Erscheinung nun viel mehr hervor. Das Halogenfettsäureamid wird schwerer löslich und daher wieder sehr leicht zugängig. Aber die Resistenz des Halogens gegenüber wäßrigem Ammoniak wird so stark, daß die Gefahr der Verseifung der Säureamidgruppe wieder beträchtlicher wächst. So fand ich, daß nach 5stündigem Kochen von 10 g Bromisovaleriansäureamid mit der zehnfachen Menge 25proz. wäßrigen Ammoniaks noch 5 g reines Ausgangsmaterial, das sich nach halbstündigem Kochen bereits ganz gelöst hatte, wieder auskristallisierten. Selbst beim 4stün-

digen Erhitzen im Einschlußrohr mit alkoholischem Ammoniak auf 100° wurden noch 40 Proz. der angewandten Substanz unangegriffen zurückgewonnen. Es zeigte sich aber, daß diese Resistenz beim nächsthöheren Gliede der Reihe, dem Bromisocapronsäureamid, nicht mehr vorhanden ist. Alkoholisches Ammoniak verwandelt dasselbe in guter Ausbeute in bromwasserstoffsaures Leucinamid. Man muß also annehmen, daß diese Sonderstellung des Halogenisovaleriansäureamids gegenüber dem Buttersäure- und dem Isocapronsäurekörper auf der Nähe der beiden Methylgruppen beruht, die hier eine sterische Hinderung bedingen. Ähnliche Verhältnisse bezüglich der Nähe der Isogruppe wurden von Emil Fischer und Scheibler[4]) beschrieben. Das Amid der Bromisocapronsäure ist besonders leicht zugängig, da es erstens schwer löslich ist und sich zweitens aus dem käuflichen Bromid bereiten läßt. Beim vorsichtigen Eintragen des Bromids in eiskaltes Ammoniak unter gutem Rühren scheidet sich das neue Amid ab, das aus heißem Wasser fast ohne Verluste umkristallisiert wird. Aus dem bromwasserstoffsauren Leucinamid läßt sich ähnlich wie beim Glycinamidchlorhydrat die freie Base gewinnen.

Aus diesen Gründen ist das Glycinamid und das Leucinamid besonders leicht zugängig. Geringere Ausbeuten gibt diese Methode beim Alaninamid und Aminobuttersäureamid. Bei der Isovaleriansäure ist die Resistenz des in $\alpha$-Stellung substituierten Halogens so groß, daß wahrscheinlich der entgegengesetzte Weg, erst die primäre Amingruppe der Aminosäure einzuführen und darauf die Säure über den Ester in das Amid zu verwandeln, vorzuziehen

[4]) E. Fischer und H. Scheibler, Liebigs Annalen 363, 136—68.

ist. Auch hat Lipp[5]) eine brauchbare Methode angegeben, das salzsaure Valinamid durch vorsichtige Verseifung des Nitrils mit Salzsäure zu gewinnen.

Es wurden einige neue Derivate des Glycinamids dargestellt, die für das Verhalten dieser Base interessant sind. Behandlung mit Benzoylchlorid führt zu einem Körper, der die Eigenschaften des Hippuramids zeigt. Im Gegensatz zu Königs und Mylo fand ich, daß auch Naphtalinsulfochlorid mit der freien Base in analoger Weise wie bei der Benzoylierung reagiert. Erst bei Gegenwart von Alkali reagiert die Base mit einem zweiten Molekül Chlorid, indem noch ein Acylrest an die Säureamidgruppe geheftet wird. Auch läßt sich dieser Dinaphtalinsulfokörper aus dem Mononaphtalinsulfokörper bereiten.

Chloracetylchlorid ergibt analog die analysenreine Verbindung $Cl—CH_2—CO—NH—CH_2—CO—NH_2$, wenn auch in geringer Ausbeute, so daß die Möglichkeit besteht, von hier aus zu einem reinen Peptidamid, Glycylglycinamid, zu gelangen.

Das Ergebnis dieser meiner präparativen Versuche besteht also darin, daß die Gewinnung der Amide dieser Monoaminosäuren durch Einwirkung von Ammoniak auf die Ester der entsprechenden Halogenfettsäuren in vielen Fällen erfolgreich durchführbar ist, daß aber für jede dieser Synthesen eine bestimmte Vorschrift innegehalten werden muß, die sich aus den Eigenschaften der einzelnen Verbindungen ergibt.

---

[5]) Ann. der Chemie 205, 14.

II.

Die Frage, ob die Verbindungen zwischen Monoaminosäuren und Ammoniak für die Eiweißchemie von Bedeutung sind, ist bisher wenig bearbeitet. Es ist nun hierfür jedenfalls von Interesse, daß ich beobachtete, daß das Leucinamid durch das Trypsin fermentativ gespalten wird. Der Verlauf der Fermentspaltung ist auch hier ein asymmetrischer. Das Amid der in der Natur vorkommenden optisch aktiven Komponente des Racemkörpers wird nämlich ungleich schneller durch das Ferment verseift, als das Amid des d-Leucins. Dies konnte dadurch mit Sicherheit erwiesen werden, daß nach der Verdauung ein stark links drehendes Derivat des l-Leucins, nämlich das β-Naphtalinsulfo-l-leucin, analysenrein erhalten wurde. Ich ließ das Trypsin bei schwach alkalischer oder ammoniakalischer Reaktion auf das bromwasserstoffsaure Salz des Leucinamids einwirken. Da das Salz gegen Congo neutral, gegen Lackmus ganz schwach sauer reagiert, wurde eine geringe Menge Soda hinzugefügt. Das bei der Reaktion zweifellos entstehende stark rechts drehende Naphtalinsulfo-d-leucinamid ließ sich vom bei weiteren Versuchen erhaltenen Naphtalinsulfamid völlig trennen und wurde gleichfalls analysenrein isoliert.

Dagegen konnte beim Glycinamid und Alaninamid eine Spaltung durch Trypsin in Aminosäure und Ammoniak nicht erwiesen werden. Es besteht hier also für das Leucin eine Sonderstellung gegenüber Glycocoll und Alanin, wie es in ähnlicher Weise bei dem Verhalten des Peptide gegenüber dem Pankreasferment beobachtet worden ist. Wir müssen somit mit der Möglichkeit rechnen, daß in den Eiweißkörpern die Leucinamidbindung vorkommt.

Eigentümlicherweise besitzt auch das in der Natur vorkommende Halbamid der Asparaginsäure eine beträchtliche Resistenz gegen Trypsin, wovon ich mich durch den Versuch überzeugte. Allerdings sind in anderen tierischen Organismen wie im Pflanzenreich Fermente aufgefunden, welche Asparagin in Asparaginsäure und Ammoniak zerlegen. Takeuchi und Inouye[6]) fanden ein solches Ferment in der Seidenraupe. Ferner will Effront aus der Hefe ein Ferment von dieser Wirkung gewonnen haben. Im Organismus der Säugetiere war aber bisher überhaupt kein Ferment gefunden worden, daß ein Amid einer Aminosäure hydrolytisch in Ammoniak und die betreffende Aminosäure zerlegt.

III.

Durch die Auffindung der tryptischen Spaltung des Leucinamids war für die Synthese die Aufgabe gegeben, aus Ammoniak und Aminosäuren Verbindungen aufzubauen, die außer der Leucinamidbindung auch die für die Eiweißkörper wichtigste Bindung tragen, nämlich die Peptidbindung. Es sind dies die Amide der Peptide. Diese Verbindungen sind bisher nur in Form einzelner Derivate bekannt, wie des Carbäthoxylglycylglycinamids, das zuerst von E. Fischer[7]) durch Einwirkung von Ammoniak auf den Carbäthoxylglycylglycinester gewonnen wurde. Dieselbe Verbindung erhielt später Königs (l. c.), der die Bildung des Glycylglycinamids als Nebenreaktion bei der Bildung des Glycinamids aus Glycinester und wasserfreiem Ammoniak beobachtete. Da auch ihm die Reindarstellung des Glycylglycinamids nicht ge-

[6]) Chem. Zentralbl. 1909, Nr. 8, S. 635.
[7]) Chem. Ber. 35 1095, (1902).

lang, wies er die Anwesenheit desselben durch Behandlung mit chlorkohlensaurem Äthyl und somit Überführung in das bekannte Derivat nach.

Es hat sich nun auf Grund der vorstehenden Untersuchungen ein einfacher Weg gefunden, die Amide von Peptiden, und zwar nicht nur von einfachen, sondern sogleich von gemischten Peptiden in Form ihrer halogenwasserstoffsauren Salze zu gewinnen. Die Darstellung des Chloracetylleucinamids gelingt nämlich wesentlich leichter als die des oben beschriebenen Chloracetylglycinamids. Das reine Chloracetylleucinamid ist nun zwar in wäßrigem Ammoniak schwer löslich. Bei längerem Stehen bei 35—40° tritt jedoch Lösung ein, wobei der gewünschte Austausch von Chlor gegen $-NH_2$ fast quantitativ stattfindet. Auf diesem Wege erhält man das schön kristallisierende Hydrochlorat des Glycylleucinamids.

## IV.

In früheren Mitteilungen haben Bergell und Feigl[8]) die Synthese von Verbindungen gelehrt, welche aus mehreren Aminosäuren und einem Molekül Ammoniak hervorgegangen sind und sekundäre Amide darstellen. Für diese Zwecke wurde die von Gautier gefundene Methode benutzt, die darin besteht, daß man Säurenitrile mit organischen einbasischen Säuren reagieren läßt.

Es ist bekannt, daß die Eiweißkörper neben Aminosäuren Ammoniak als primäres Spaltungsprodukt ergeben. Von primären Spaltungsprodukten der Eiweißkörper oder von natürlichen Stoffen überhaupt,

---

[8]) Zeitschr. f. Physiolog. Chemie, Bd. 51, S. 207=212; Bd. 54, S. 258—287; Bd. 55, S. 173—176.

welche hydrolytisch in Ammoniak und Aminosäure gespalten werden, sind jedoch nur die Halbamide der zweibasischen Monoaminosäuren, nämlich Asparagin und Glutamin, bekannt.

Insofern konnte man gegen die ersten Mitteilungen über Verbindungen von Aminosäuren und Ammoniak einwenden, daß bisher keine analogen Produkte in der Natur oder beim Abbau der Proteïne beobachtet waren, die auf die Möglichkeit einer solchen Bindung hinweisen. Aus diesem Grunde wurden die synthetischen Versuche auch auf zweibasische Säuren ausgedehnt.

Die Gautiersche Reaktion scheint bisher bei mehrbasischen Säuren nicht angewandt zu sein. Am ausführlichsten über die Reaktion berichten Charles Colby und Frank Dodge[9]: sie kommen zu folgenden Resultaten:

Beim Erhitzen von Aceto- und Propionitril mit aliphatischen Fettsäuren entstehen sekundäre Amide. Ebenso liefern die Nitrile aromatischer Säuren, mit aromatischen Säuren erhitzt, gemischte sekundäre Amide. Dagegen bildet sich bei der Reaktion zwischen Acetonitril und aromatischen Säuren Essigsäure und aromatisches Nitril statt des erwarteten sekundären Amids. Abweichend von Gautier[10]) fanden sie, daß das Produkt aus Propionitril und Propionsäure Dipropionamid ist, welchen Körper auch Otto und Tröger[11]) sowohl bei der Gautierschen Reaktion wie nach anderen Methoden erhielten. Auf zweibasische Säuren haben aber auch diese Autoren ihre Versuche nicht ausgedehnt. Wohl ist ein einfaches sekundäres

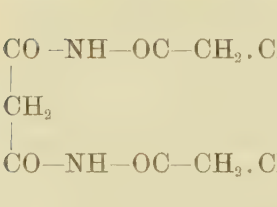
[9]) Am. Chem. Journ. XIII, S. 112, 1891. The action of Nitriles on organic acids.

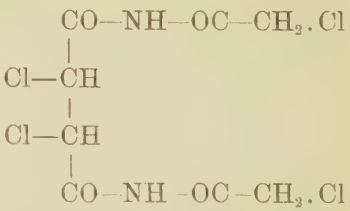
[10]) C. r. 67, S. 1255.

[11]) Chem. Ber. 23, 760.

Amid der Oxalsäure, das Acetylmonamid, schon lange bekannt. Ossikowsky und Barbaglia[12]) erhielten es aus Äthyloxalsäurechlorid und Acetamid. Denselben Körper, auch Acetyloxaminsäure genannt, stellten Kretzschmar und Salomon[13]) durch Erhitzen von Oxaminsäureätylester und Acetylchlorid dar. Im Übrigen ist mir über Herstellung von substituierten Amiden in der Oxalsäure-, Zitronensäure-, Fumarsäure- und Weinsäure-Reihe nach der Gautierschen oder auch nach anderen Methoden nichts bekannt geworden.

Ich habe nun das Nitril der einfachsten Halogenfettsäure, das Chloracetonitril, mit verschiedenen zweibasischen Säuren zur Reaktion gebracht. Bei einigen Säuren, wie Bernsteinsäure und Oxalsäure, gelang es nicht, einheitliche Verbindungen zu fassen, resp. ließ sich die Reaktion nicht durchführen. Dagegen konnte ich, von der Malonsäure und einer Chlorbernsteinsäure ausgehend, zwei kristallisierte Verbindungen gewinnen, denen wahrscheinlich folgende Formeln zukommen:





Für die Darstellung dieser sekundären Amide scheint demnach die Gautiersche Reaktion anwendbar. Die bei der Oxalsäure bekannte Reaktion zwischen Chlorid und Amid scheint nur in seltenen Fällen anwendbar. Das Diacetamid läßt sich allerdings aus Acetylchlorid und Acetamid gewinnen,

[12]) Chem. Ber. 5, 667 (1872).

[13]) Journ. f. prakt. Chemie II, 9, 299 (1874).

jedoch ist die Ausbeute so gering, daß sie hinter den beiden Methoden der Darstellung aus Nitril und Säure oder aus Anhydrid und Amid weit zurücksteht. Bei der von Bergell und Feigl beschriebenen Synthese des Dichlordiacetamids mit Hilfe der Gautierschen Reaktion isolierten die Verfasser wiederholt in verschiedenen Stadien der Reaktion analysenreines Chloracetamid in größerer Menge. Es ist daher nicht ausgeschlossen, daß die Gautiersche Reaktion mit der Reaktion zwischen Amid und Anhydrid genetisch zusammenhängt.

Der aus Chlorbernsteinsäure und Chloracetonitril aufgebaute Körper hat bei der Reaktion eine Nebenreaktion durchgemacht, die als eine Chlorierung aufzufassen ist.

Der Eintritt eines zweiten Chloratoms in das Molekül der Chlorbernsteinsäure ist bei dieser Reaktion erklärlich. Kekulé beobachtete bereits, daß Brombernsteinsäure beim Erhitzen unter Bromwasserstoffabspaltung in Fumarsäure übergeht. Auf die bei der Reaktion zwischen Chlorbernsteinsäure und Chloracetonitril entstehende Salzsäure kann Chloracetonitril oxydierend wirken. (Durch einen einfachen Versuch, nämlich durch Erhitzen von Chloressigsäure resp. Chloracetamid mit Salzsäure und Jodkali in wäßriger Lösung unter Anstellung der nötigen Kontrollreaktionen, kann man sich von dieser Möglichkeit leicht überzeugen.) Das so entstehende Halogen ergibt mit der ungesättigten Säure die Dichlorbernsteinsäure.

Die erste Methode der Darstellung einer Chlorbernsteinsäure hat Anschütz[14]) beschrieben. Er behandelte Fumarsäure mit Eisessig-Salzsäure im Ein-

[14]) Chem. Ber. 15, 640.

schlußrohr. Aktive Chlorbernsteinsäure wurde dann später von Walden[15]) aus Äpfelsäure durch Behandeln mit Phosphorpentachlorid erhalten und ferner noch in guter Ausbeute aus Asparaginsäure durch Behandeln mit Nitrosylchlorid.

Nachdem die Durchführung der Gautierschen Reaktion zwischen Chlorbernsteinsäure und überschüssigem Chloracetonitril zu jenem Körper geführt hatte, der als Bischloracetyldichlorsuccinamid aufgefaßt wurde, führte ich unter Benutzung der bei der Synthese des Diglycinimids gemachten Erfahrungen den Ersatz des Chlors durch die $NH_2$-Gruppe aus. Hierbei war die Bildung einer Verbindung zu erwarten, die die beiden Carboxylgruppen der Diaminobernsteinsäure mit je einem Glycin durch eine Imidbindung vereinigt zeigte. Es gelang nun jedoch nicht, das Chlorhydrat dieser Base analysenrein zu erhalten. Ich versuchte daher, Existenz und Konstitution der neuen Produkte durch Acylderivate zu erweisen. Während jedoch Bergell und Feigl beim Diglycinimid, das als der Stammkörper dieser Verbindungen aufzufassen ist, durch Benzoylierung leicht zu reinen Körpern gelangten, führte hier die Behandlung mit Benzoylchlorid und Bicarbonat zu einem Körper, der in der Analyse keine befriedigenden Zahlen ergab.

Dagegen erhielt ich schließlich ein einheitliches Derivat unter Benutzung von Naphtalinsulfochlorid. Bergell und Feigl hatten allerdings angegeben, daß es ihnen nicht gelungen sei, ein Naphtalinsulfoderivat des Diglycinimids darzustellen. Ich fand jedoch eine Versuchsanordnung, die leicht zu einem reinen, schwer löslichen und zur Isolierung wohl geeigneten Derivat dieser Base führt, indem ich die freie

[15]) Chem. Ber. 26, 215; 29, 134.

Base bei Vermeidung aller alkalischen Reagenzien auf das Chlorid wirken ließ, analog meinen beim Glycinamid gemachten Beobachtungen. Hierbei wird ein Naphtalinsulforest mit einem Molekül der Base verknüpft. Die Übertragung der Reaktion auf die neue Verbindung führte zu einem Derivat, dessen Analyse Werte ergab, die auf den Eintritt von drei Naphtalinsulforesten hinweisen. Ich vermag daher, wenn auch die Reindarstellung der Muttersubstanz nicht gelungen ist, und die Elementaranalyse noch gewisse Abweichungen zeigt, diesem Derivat keine andere Formel zuzuschreiben als die eines Trinaphtalinsulfobisglycyl-2.3-aminosuccinamids. Die Annahme, daß eine der primären Aminogruppen mit dem Säurechlorid nicht in Reaktion getreten ist, wird durch die gleiche Erscheinung beim Diglycylamid gestützt.

Diese Versuche sowie die Ergebnisse der Spaltung lassen darauf schließen, daß sich auch die Carboxylgruppen zweibasischer Aminosäuren durch die —NH-Gruppe mit den Carboxylgruppen von einbasischen Monoaminosäuren verknüpfen lassen.

Ich habe auch diese neuen Verbindungen vom Typus des Diglycinimids, soweit möglich, auf ihr Verhalten gegen Trypsin untersucht, jedoch keine Anzeichen einer enzymatischen Hydrolyse gefunden. Nach der Auffindung der fermentativen Verseifung des l-Leucinamids entsteht natürlich die Aufgabe, Leucin mit einer anderen Monoaminosäure durch die —NH-Gruppe zu verknüpfen. Aus diesem Grunde führte ich die Synthese des bisher nicht bekannten Bromisocapronsäurenitrils durch, das ich aus dem gleichfalls neu dargestellten Amid (siehe oben) in guter Ausbeute erhielt. Da mehrere α-Bromfettsäuren leicht erhältlich, sind für die Ausarbeitung der

Gautierschen Reaktion in der erwähnten Richtung die Vorbedingungen erfüllt.

Nomenklatur. Es erscheint angezeigt, die Frage der Nomenklatur der Verbindungen von Aminosäuren und Ammoniak zu erörtern. Manche Benennungen stützen sich auf ältere Namen, die mehr als historische Überlieferung als aus Gründen der Zweckmäßigkeit weitergeführt werden. Zunächst wurde die —NH-Gruppe wiederholt als Imid bezeichnet. So das Dichlordiacetimid von König und Tröger. Nebeneinander findet man in der Literatur für das zweifach acetylierte Ammoniak den Namen Diacetimid und Diacetamid. Es muß aber daran festgehalten werden, daß als Imide im allgemeinen nur ringförmige Verbindungen bezeichnet werden. Dieselben können sich auch von Dicarbonsäuren ableiten, wie beispielsweise Succinimid und Phtalimid. Demnach erscheint es richtig, für die nicht ringförmig gebundenen sekundären Amide die Endung -imid zu vermeiden und allgemein von Diacetamid, Dichlordiacetamid usf. zu sprechen. Analog der für die Aminosäuren von Emil Fischer gegebenen und allseitig anerkannten Nomenklatur müßte daher der zuerst dargestellte Körper mit zwei Glycylresten als Diglycylamid bezeichnet und die anfangs gewählte Benennung Diglycinimid verlassen werden.

Für die mit diesem Stoff genetisch zusammenhängende Säure $NH = (CH_2—COOH)_2$ ist an Stelle der von Heintz fälschlich gegebenen Benennung Diglycolamidsäure der von anderer Seite bereits gewählte Name Iminoessigsäure als richtig anzusehen.

Mit der Gewinnung der Iminoessigsäure aus Diglycylamid durch Alkaliwirkung und durch ihre Eigenschaft ist die von Bergell und Feigl durch Amidierung des Chloracetyldiglycylamids gewonnene Verbindung

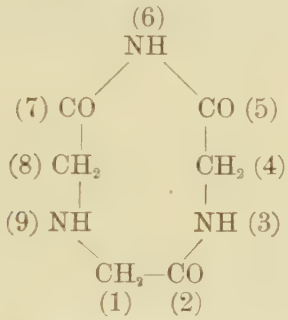
$C_9H_9N_3O_3$ in ihrer Konstitution als Neunring hinreichend bewiesen und unter Ausschluß der Formel

$$CH_2-CO-NH-CH_2 \quad CO-N-OC-CH_2 \quad NH_2$$

und

$$CH_2-CO-NH-CH_2-C = N-OC-CH_2-NH_2$$

folgendermaßen aufzufassen:




Diese ringförmige Verbindung, welche also durch Salzsäureaustritt aus dem Monochloracetyldiglycylamid entsteht, wird zweckmäßig vorerst nicht näher bezeichnet. Wäre sie aus dem hypothetischen Glycolyldiglycylamid

$$OH \quad CH_2-CO-NH \quad CH_2-CO-NH-OC-CH_2 \quad NH_2$$

zugängig, so könnte sie als dessen Anhydrid gelten. Da aber bei der bisherigen Synthese ihre Bildung nicht durch Wasseraustritt stattfindet, muß vorerst von dieser Benennung abgesehen verden.

Der aus Succinamid dargestellte, zwei Chloracetylgruppen enthaltende Körper muß zum Ausdruck dessen, daß je ein Rest in je eine Amidogruppe eingetreten ist, als symmetrisch bezeichnet werden.

Um ferner auszudrücken, daß nicht der einzelne Chloracetylrest zwei Chlor enthält, sondern zwei Chloracetylreste mit einem Chlor als Substituenten am Stickstoff gewirkt haben, ist das Produkt als N-bis-Chloracetylderivat anzusprechen. Das im Succinamidrest eingetretene Chlor wird entsprechend seiner Stellung als 2, 3-Dichlorverbindung bezeichnet werden müssen, so daß der in Frage stehende Körper selbst den Namen: sym. —N-bis-(Chloracetyl)-2, 3-Dichlorsuccinamid haben muß. Im Aminoderivat ist einfach das Chloracetyl durch Glycyl zu ersetzen.

# Praktischer Teil.

## Darstellung von salzsaurem Glycinamid aus Ammoniak und Chloracetamid.

$HCl; NH_2 . CH_2 . CO . NH_2$

I. 20 g Chloracetamid werden in 180 ccm 25proz. Ammoniak unter Schütteln und schwachem Erwärmen gelöst und die Lösung im Vakuum eingedampft. Dann wird nochmals mit ca. 50 ccm Ammoniak abgedampft und der Rückstand mit 40 ccm Wasser aufgenommen. Es bleibt ein kleiner Rückstand, der abfiltriert wird. Die Lösung wird mit der fünffachen Menge absoluten Alkohols versetzt. Sie bleibt zunächst klar; beim Reiben und Kühlen tritt jedoch eine schnelle Kristallisation ein, die sich bei weiterer Abkühlung in Kältemischung zu einem Brei verdichtet. Die Kristalle werden abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Ausbeute $5^1/_2$ g. Schmelzpunkt 186—189° (korr.).

Etwas von dem feuchten Kristallbrei wird in Wasser gelöst. Die Lösung ist gegen Lackmus sauer, gegen Congo neutral.

II. 50 g Chloracetamid werden bei 40° in der zehnfachen Menge Ammoniaks gelöst und die klare Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 50 ccm Wasser aufgenommen und mit absolutem Alkohol gefällt. Die Kristalle werden abgesaugt und getrocknet. Ausbeute 18 g. Schmelz-

punkt 180°. Nochmals in 20 ccm Wasser gelöst und mit ca. zehnfacher Menge absoluten Alkohols gefällt, zeigten die Kristalle den Schmelzpunkt 186—189°. Ausbeute 14 g.

III. 50 g Chloracetamid werden unter Eiskühlung 4—5 Stunden lang mit 500 ccm Ammoniak geschüttelt, wobei alles in Lösung geht. Die klare Lösung wird im Vakuum eingedampft. Der trockene Rückstand löste sich leicht bei Zimmertemperatur in 50 ccm Wasser. Dann wurde der Körper mit ca. der zehnfachen Menge absoluten Alkohols gefällt und die Lösung zur Vervollständigung der Kristallisation in Kältemischung gesetzt. Die Kristalle wurden abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Schmelzpunkt 186—189°.

Die Ausbeuten steigen auf diese Weise über 50 Proz. der Theorie an reiner Substanz.

Bei späteren Darstellungen habe ich immer 100 g Chloracetamid mit 1000 ccm Ammoniak in der Weise zur Reaktion gebracht, daß beide Substanzen unter starker Kühlung durch ein elektrisch betriebenes Rührwerk durcheinander gebracht wurden.

Die so erhaltenen Substanzen sind kristallwasserfrei und gaben bei der Analyse (die Substanz wurde im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure getrocknet) folgende Zahlen:

$C_2 H_7 ON_2 Cl$.

a) 0,2206 g Substanz benötigen 40,25 ccm $^1/_{10}$ N.-Schwefelsäure = 25,63 Proz. N. Berechnet waren 25,34 Proz. N.

b) 0,1715 g Substanz gaben 0,1347 g $CO_2$ und 0,1020 g $H_2O$.

Ber. C 21,72, H 6,33, N 25,34.
Gef. C 21,42, H 6,66, N 25,61.

In Kristallform, Löslichkeiten und Fällungsreaktionen zeigt das Salz die in der Literatur angegebenen Eigenschaften.

Ausbeuteversuch. 1 kg chloressigsaures Äthyl geben 550 g Chloracetamid. Diese Menge ergab bei der Amidierung 360 g analysenreines salzsaures Glycinamid. (Hierauf berechnet, beträgt der Preis des Ausgangsmaterials (Kahlbaum) für ein Kilo salzsaures Glycinamid M. 56,—.)

### Glycinamid.

$NH_2 . CH_2 . CO . NH_2$

Die freie Base erhält man aus dem Hydrochlorat leicht nach folgender einfachen Methode:

2,2 g Hydrochlorat werden in 4 ccm Wasser gelöst und auf 0° abgekühlt. 19,5 ccm Normal-Natronlauge werden auf 0° abgekühlt und beide Flüssigkeiten unter Schütteln und Kühlen vereinigt. Die Lösung wird sofort im starken Vakuum unterhalb 40° zur Trockne verdampft. Der Rückstand wird mit heißem Chloroform gründlich extrahiert, die chloroformischen Auszüge im Vakuum eingeengt. Es kristallisiert reines Glycinamid vom Schmelzpunkt 65—66° in mikroskopischen Nadeln aus. Ausbeute 0,7 g.

### d, l-Alaninamid.

$$BrH\,;\,NH_2 . \underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}} . CO . NH_2$$

20 g brompropionsaures Äthyl werden mit 200 ccm 25 proz. Ammoniaks unter guter Kühlung mehrere Stunden geschüttelt. Die Temperatur soll hierbei 6° nicht überschreiten. Es entsteht eine klare Lösung.

Sie wird im Vakuum unter 45° zur Trockne eingedampft, nochmals in 100 ccm Ammoniak gelöst und wieder eingedampft. Da sich die Verbindung auch aus konzentrierter wäßriger Lösung nicht durch Alkohol fällen läßt, wird der Rückstand in wenig Wasser gelöst. Beim langsamen Verdunsten bei 40° scheiden sich nach 12 Stunden Kristalle ab, die sich beim Stehenlassen der Lösung bei 4° schnell vermehren, abgesogen und scharf abgepreßt werden. Die ganze Ausbeute beträgt 12 g. Die Substanz ergibt bei der Analyse zwar den Bromgehalt der gesuchten Verbindung, bleibt aber im Stickstoffgehalt wesentlich zurück (12,99 Proz. statt 16,56 Proz.). Die Kohlenwasserstoffbestimmung der bei 100° getrockneten Substanz gab folgende Zahlen:

$C_3H_9ON_2Br$ (Mol.-Gew. 169).

0,1899 g Substanz gaben 0,1393 g $CO_2$ und 0,0935 g $H_2O$.

0,2000 g Substanz verbrauchen 18,5 ccm $^1/_{10}$-N. $H_2SO_4$ entsprechend 25,99 mg N.

Ber. C 21,30, H 5,32, N 16,56.
Gef. C 20,01, H 5,52, N 12,99.

Kristallform: Kleine spitze Nadeln, rosettenförmig gelagert.

Löslichkeit: Leicht löslich in Wasser. Löslich in heißem absoluten Alkohol, aus dem es beim Erkalten wieder auskristallisiert. Unlöslich in Äther und Chloroform. Die wäßrige Lösung reagiert schwach sauer.

Bei den späteren Darstellungen wurde auch hier zur Vereinfachung des Verfahrens das Schütteln durch Rühren ersetzt.

Im Vergleich zum Glycinamid gestaltet sich hier die Synthese komplizierter, da es nicht möglich ist,

das Halogenfettsäureamid zu isolieren und erst hieraus das Aminosäureamid zu gewinnen. Die beiden Vorgänge, nämlich einerseits die Bildung des Säureamids aus dem Ester und andererseits der Ersatz des Halogens durch $NH_2$, müssen vielmehr in einer Reaktion durchgeführt werden. Es ist hier noch nicht zu bemerken, daß diese letztere Phase, der Ersatz des Broms durch $NH_2$, träger verläuft als die analoge Reaktion beim Chloracetamid. Dies ist jedenfalls auch der Grund, daß die Reaktion befriedigende Ausbeute gibt, wenn die Salze des Alaninamids auch nicht mit der außerordentlichen Leichtigkeit zugängig sind wie nach dem geschilderten Verfahren Glycinamid und seine Salze.

Das aus diesem Präparat dargestellte Naphtalinsulfo-d, l-alaninamid war nach einmaligem Umkristallisieren aus heißem Alkohol von 95 Proz. rein. Schmelzpunkt 218°.

Die Substanz selbst war jedoch unrein und enthielt wahrscheinlich bromwasserstoffsaures Alanin beigemischt. Im Kapillarröhrchen erhitzt, sintert sie bei 145° und ist bei 156° völlig geschmolzen. Umkristallisieren aus heißem Alkohol ergibt ohne größere Verluste eine wesentlich reinere Substanz, die scharf bei 176—177° (korr.) schmilzt. Zur Analyse wurde sie im Vakuumexsikkator getrocknet. Die Substanz ist kristallwasserfrei.

0,2018 g Substanz gaben 0,1652 g $CO_2$ und 0,0986 g $H_2O$.

0,1606 g Substanz gaben 23,1 ccm N (19°, 772 mm).

0,2001 g Substanz gaben 0,2200 g AgBr.

$C_3H_9ON_2Br$ (Mol.-Gew. 169).

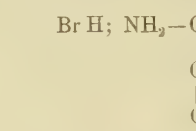
Ber. C 21,30, H 5,32, N 16,56, Br 47,33.
Gef. C 22,33, H 5,48, N 16,80, Br 46,78.

Die Analyse eines bei einer weiteren Darstellung erhaltenen Präparates vom gleichen Schmelzpunkt ergab folgende Zahlen:

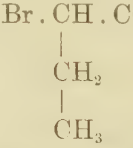
0,2040 g Substanz gaben 0,1601 g $CO_2$ und 0,1000 g $H_2O$.

Ber. C 21,30, H 5,32.
Gef. C 21,40, H 5,44.

**d, l-Aminobuttersäureamid.**



20 ccm brombuttersaures Äthyl werden mit 200 ccm 25 proz. wäßrigen Ammoniaks unter guter Eiskühlung 6 bis 8 Stunden geschüttelt. Es entsteht anfangs ein flockiger Niederschlag, der sich jedoch bei längerem Schütteln wieder löst. Die klare Lösung wird im Vakuum eingedampft, der trockne Rückstand mit wenig kaltem Wasser aufgenommen, wobei ein geringer Teil ungelöst bleibt, der abgesogen und getrocknet wird. Seine Menge beträgt 1 g. Es handelt sich um das Brombuttersäureamid



Die Verbindung ist kristallwasserfrei und schmilzt, im Kapillarröhrchen erhitzt, bei 110—112° (korr.). Sie kann aus Aceton oder Essigester umkristallisiert werden und ist in Alkohol und Äther löslich. In heißem Wasser ist sie löslich, schwerer in kaltem. Zur Analyse wurde im Vakuumexsikkator getrocknet.

$C_4H_8ONBr$ (Mol.-Gew. 166).

0,1703 g Substanz gaben 0,1796 g $CO_2$ und 0,0772 g $H_2O$.

0,2028 g Substanz gaben 0,2281 g AgBr.

0,1758 g Substanz gaben 12,6 ccm N (15°, 758 mm).

Ber. C 28,91, H 4,82, N 8,43, Br 48,19.
Gef. C 28,77, H 5,08, N 8,37, Br 47,86.

Die Verbindung wurde bereits einmal von C. A. Bischoff dargestellt durch Einleiten von trocknem Ammoniak in die Benzollösung des Brombuttersäurebromids und darauffolgende Extraktion mit siedendem Benzol. Bischoff bestimmte die Löslichkeiten der Substanz sowie ihren Stickstoff- und Bromgehalt.

Aus dem wäßrigen Filtrat von Brombuttersäureamid kristallisierte beim Stehen im Exsikkator eine Kristallmasse aus, die abgesogen und abgepreßt wurde, und deren Menge 16 g betrug. Sie sintert bei 175° stark, ist aber erst bei 183° völlig geschmolzen. Diese Substanz ist noch nicht analysenrein. Im Gegensatz zum bromwasserstoffsauren Alaninamid wird sie jedoch nicht durch Umkristallisieren aus heißem Alkohol, sondern durch nochmaliges Umkristallisieren aus Wasser gereinigt, aus dem sie auch viel leichter als das entsprechende Salz des Alaninamids sich wieder abscheidet. Ausbeute 11 g.

Eine nach der ersten Kristallisation aus wäßriger Lösung mit Alkohol umkristallisierte Substanz schmolz bei 185° und ergab folgende Zahlen:

0,2133 g Substanz gaben 0,2159 g $CO_2$ = 27,60 Proz. und 0,1209 g $H_2O$ = 6,35 Proz.

Das reinere Produkt ergab folgende Zahlen (zur Analyse wurde es im Vakuumexsikkator getrocknet):

0,1937 g Substanz gaben 0,1816 g $CO_2$ und 0,1088 g $H_2O$.

0,2034 g Substanz gaben 0,2096 g AgBr.

0,2001 g Substanz gaben 25,5 ccm N (18°, 760 mm).

$C_4H_{11}ON_2Br$ (Mol.-Gew. 183).

Ber. C 26,23, H 6,01, Br 43,72, N 15,30.
Gef. C 25,57, H 6,29, Br 43,85, N 14,72.

Die Substanz schmilzt bei 185—188° (korr.). Sie ist leicht löslich in Wasser; löslich in heißem Alkohol, aus dem sie beim Erkalten wieder in harten Kristallen auskristallisiert; unlöslich in Äther, Chloroform.

Die wäßrige Lösung reagiert schwach sauer.

Das Naphtalinsulfoderivat stimmt in seinen Eigenschaften mit dem von Königs und Mylo beschriebenen Körper überein.

**Bromvaleriansäureamid.**



20 ccm bromisovaleriansaures Äthyl werden mit 200 ccm Ammoniak in Eis gekühlt und darauf mehrere Stunden geschüttelt. Die Substanz wird hierbei nicht verändert. Nach Zugabe von weiteren 100 ccm Ammoniak und 12stündigem Schütteln tritt noch keine Änderung ein, sondern erst nach 3tägigem Schütteln, und nachdem nochmals 100 ccm Ammoniak zugegeben sind, beginnt das Öl zu kristallisieren. Nach Zugabe von abermals 200 ccm Ammoniak tritt langsam Lösung ein; ein geringer Rückstand wird abgesaugt. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt,

nochmals der Rückstand abgesaugt. Ausbeute an Bromvaleriansäureamid: Erstes Produkt 2 g, zweites Produkt 3,5 g. Das Filtrat, bromwasserstoffsaures Valinamid, wird kristallisieren gelassen.

Bei einem zweiten Versuch wurden 100 ccm bromisovaleriansaures Äthyl und 1000 ccm Ammoniak mit Hilfe eines elektrisch betriebenen Rührers durcheinandergebracht. Es tritt sehr langsam Lösung ein.

Das Filtrat vom Bromvaleriansäureamid und die erste Kristallisation aus Wasser werden mehrere Tage stehen gelassen. Aus der Masse kristallisieren 13—14 g, die abgesogen und gepreßt werden. Davon sind jedoch fast 10 g in Wasser schwer löslich; erst beim Kochen mit Wasser lösen sie sich und kristallisieren schnell in langen Nadeln. Schmelzpunkt 130—132°.

Der lösliche Teil wird wie gewöhnlich kristallisiert: die Kristalle ergeben jedoch kein analysenreines Präparat von bromwasserstoffsaurem Valinamid.

Die vereinigten Bromvaleriansäureamid-Präparate (14 g) werden nochmals aus heißem Wasser umkristallisiert. Man erhält zentimeterlange, farnkrautartig gelagerte Kristalle vom Schmelzpunkt 130—132°.

10 g des Körpers werden mit 25 proz. Ammoniak am Rückflußkühler gesiedet. Auch nach mehrstündigem Sieden kristallisiert beim Erkalten fast die ganze Masse als unverändertes Bromvaleriansäureamid.

3 g Bromisovaleriansäureamid werden mit 30 ccm 10 proz. alkoholischen Ammoniaks drei Stunden im Rohr auf 100° erhitzt und geben beim Eingießen in Wasser ca. 50 Proz. als Ausgangsmaterial zurück. Das Filtrat ergab kein reines bromwasserstoffsaures Valinamid.

Das Bromisovaleriansäureamid kristallisiert aus Benzol in Blättchen und zeigt die Eigenschaften, die Bischoff angibt (Ber. 31, S. 3236).

Bei der Analyse des Bromisovaleriansäureamids erhielt ich folgende Werte:

$C_5H_{10}ONBr$ (Mol.-Gew. 180).

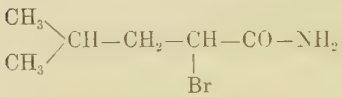
0,2016 g Substanz gaben 0,2440 g $CO_2$ und 0,1018 g $H_2O$.

0,1066 g Substanz gaben 7,1 ccm N (15°, 760 mm).

0,2020 g Substanz gaben 0,2105 g AgBr.

Ber. C 33,33, H 5,55, N 7,77, Br 44,44.
Gef. C 33,01, H 5,66, N 7,80, Br 44,34.

**Bromisocapronsäureamid.**



Bromisocapronsäureamid wird dargestellt durch Eintragen von Bromisocapronylbromid in wäßriges Ammoniak von 0°. Der sofort entstehende Niederschlag wird aus verdünntem Alkohol umkristallisiert.

Zentimeterlange feine Nadeln. Schmelzpunkt 95—97° (korr.). Die Substanz ist kristallwasserfrei.

$C_6H_{12}ONBr$ (Mol.-Gew. 194).

0,1780 g Substanz gaben 0,2425 g $CO_2$ und 0,1021 g $H_2O$.

0,1880 g Substanz gaben 11,7 ccm N (17°, 764 mm).

0,1307 g Substanz gaben 7,9 ccm N (17°, 758 mm).

Ber. C 37,11, H 6,18, N 7,21.
Gef. C 37,15, H 6,43, N 7,26 u. 6,99.

Die Substanz ist in Wasser und wäßrigem Ammoniak recht schwer löslich, leichter in kaltem Alkohol und recht leicht löslich in heißem Alkohol, kaltem Aceton und Chloroform.

Da die Verbindung anfangs kristallwasserhaltig erschien, weil Gewichtsabnahmen bei längerem Trocknen auf 100° beobachtet wurden, wurde die Substanz nochmals aus Wasser und Alkohol umkristallisiert, die großen Kristalle abgepreßt und an der Luft getrocknet. Die Elementaranalyse ergab wiederum auf die kristallwasserfreie Substanz stimmende Zahlen.

0,1700 g Substanz gaben 0,2296 g $CO_2$ und 0,0959 g $H_2O$.

Ber. C 37,11, H 6,18.
Gef. C 36,83, H 6,32.

**Bromwasserstoffsaures Leucinamid.**

$$BrH.\ NH_2—CH—CO—NH_2$$
$$CH_3—CH(CH_3)$$

Bromwasserstoffsaures Leucinamid entsteht durch Erhitzen von Bromisocapronsäureamid mit der fünffachen Menge alkoholischen Ammoniaks (10 proz.) im Einschlußrohr auf 100—105°. Nach drei Stunden wurde die Reaktion unterbrochen. Es wird im Vakuum eingedampft und aus der dreifachen Menge heißen absoluten Alkohols umkristallisiert. Ausbeute an sofort reiner Substanz 50 Proz. der Theorie. Bei einem späteren Versuch erhielt ich nach 5stündigem Erhitzen 68 Proz. reiner Substanz. 1 mm lange harte Kristalle, Spieße. Schmelzpunkt 205° (korr.), schmilzt zu einem hellen Öl. Zur Analyse wurde im Vakuumexsikkator getrocknet. Die Substanz ist kristallwasserfrei.

$C_6 H_{15} ON_2 Br$ (Mol.-Gew. 211).

0,2073 g Substanz gaben 0,2623 g $CO_2$ und 0,1404 g $H_2O$.

0,1424 g Substanz gaben 16,0 ccm N (18°, 762 mm).

0,2240 g Substanz gaben 0,1983 g Ag Br.

Ber. C 34,12, H 7,12, N 13,27, Br 37,91.
Gef. C 34,50, H 7,52, N 13,07, Br 37,68.

Die Substanz ist spielend löslich in Wasser, recht leicht löslich in heißem Alkohol, schwer löslich in Äther.

**Derivate des salzsauren Glycinamids.**

1. Naphtalinsulfokörper.

$C_{10} H_7 SO_2 - NH - CH_2 - CO - NH_2$

1,1 g salzsaures Glycinamid werden in 20 ccm Wasser gelöst und mit 10 ccm Normalnatronlauge und 2,3 g Naphtalinsulfochlorid in 30 ccm Äther 2 Stunden geschüttelt. Die ausgeschiedene Masse wird vom Äther getrennt, scharf abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert. Die Ausbeute beträgt 0,33 g. Schmelzpunkt 168°, nach dem Umkristallisieren aus Alkohol steigt derselbe auf 175° (korr.).

Bei einem zweiten Versuch wurden 3,8 g salzsaures Glycinamid in entsprechender Weise verarbeitet. Die Ausbeute betrug 1,24 g. Schmelzpunkt 175°, nach zweimaligem Umkristallisieren aus viel Sprit 176—178° (korr.).

$C_{12} H_{12} O_3 N_2 S$ (Mol.-Gew. 264).

0,1716 g Substanz gaben 0,3409 g $CO_2$ und 0,0715 g $H_2O$.

0,1933 g Substanz gaben 0,1653 g $BaSO_4$ (nach Carius).

0,2036 g Substanz verbrauchen nach Kjeldahl 15,5 ccm $^1/_{10}$ N.-$H_2SO_4$.

Ber. C 54,54, H 4,54, S 12,12, N 10,60.
Gef. C 54,18, H 4,67, S 11,72, N 10,69.

Die obigen 0,33 g wurden mit 15 ccm $^1/_{10}$ N.-Natronlauge destilliert, dem Destillat 20 ccm $^1/_{10}$ N.-Salzsäure vorgelegt. Beim Titrieren zeigte es sich, daß nur sehr wenig Ammoniak übergegangen war, der Körper also sehr schwer verseifbar ist. Zur vollständigen Verseifung wird er daher unter Rückfluß eine Stunde lang mit gewöhnlicher Natronlauge gekocht, wobei viel Ammoniak entweicht. Nach dem Erkalten wird mit Salzsäure gefällt. Geruch nach Schwefelwasserstoff ist wahrnehmbar. Die abgesaugten Kristalle zeigen den Schmelzpunkt 153—154°.

## 2. Benzoylglycinamid (Hippuramid).

$C_6H_5CO-NH-CH_2-CO-NH_2$

1,1 g salzsaures Glycinamid werden in 15 ccm Wasser gelöst und mit 2.8 g Benzoylchlorid unter Zusatz von 4 g Natriumbicarbonat unter Kühlen und Schütteln umgesetzt. Die ausgeschiedene Masse wird abgesaugt und sodann aus sehr verdünntem Alkohol umkristallisiert. Es erfolgt sehr langsame Kristallisation. Schmelzpunkt 183—185° (korr.).

0,2008 g Substanz verbrauchen nach Kjeldahl 22,1 ccm $^1/_{10}$ N.-$H_2SO_4$.

$C_9H_{10}O_2N_2$ (Mol.-Gew. 178).
Gef. N 15,46. Ber. N 15,75.

Über die Literatur des Hippuramids siehe E. Fischer, Synthese von Polypeptiden IX und Ber. 38, 605 (1905). Schmelzpunkt angegeben 183°.

### 3. Chloracetylglycinamid.

$Cl.CH_2.CO—NH—CH_2—CO—NH_2$

Es wurde zunächst versucht, diese Verbindung durch partielle Amidierung des Chloracetylglycinesters nach Art der Überführung des chloressigsauren Äthyls in Chloracetamid zu bereiten. Nach Emil Fischer (vgl. Emil Fischer und Erich Otto, Chem. Ber. 36, 2100; 1903) wurde freier Glycinester (2 Mol.) mit Chloracetylchlorid (1 Mol.) in ätherischer Lösung zusammengebracht, wobei der Salzsäureäthylester ausfällt, und die gewünschte Verbindung in Lösung bleibt. Der Chloracetylglycinester erwies sich jedoch eigentümlicherweise gegen alkoholisches Ammoniak ziemlich resistent, so daß nur das Ausgangsmaterial zurückgewonnen wurde, wie Schmelzpunkt (59—61°) und Elementaranalyse ergaben. Dagegen zeigte es sich, daß Glycinamid mit Chloracetylchlorid in ganz analoger Weise wie mit anderen organischen Säurechloriden, Benzoylchlorid, Naphtalinsulfochlorid, reagiert.

5,5 g Chloracetylchlorid in 100 ccm Äther wurden mit 11 g salzsauren Glycinamids, das in 100 ccm Normalnatronlauge gelöst worden war, vereinigt und umgeschüttelt. Darauf wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit Aceton extrahiert. Die kalte Acetonlösung wird nochmals von einer geringen Ausscheidung abfiltriert und eingeengt. Die neue Verbindung ist auch in kaltem Aceton ziemlich löslich und kristallisiert daraus in kleinen spitzen Blättchen, die, im Kapillarröhrchen erhitzt, bei 130—132° (korr.) schmelzen. Zur Analyse wurde die Substanz im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure getrocknet.

$C_4 H_7 O_2 N_2 Cl$ (Mol.-Gew. 150,5).

0,1897 g Substanz gaben 0,2230 g $CO_2$ und 0,0801 g $H_2O$.

0,1605 g Substanz gaben 25,6 ccm N (20°, 759 mm).

Ber. C 31,88, H 4,65, N 18,60.
Gef. C 32,06, H 4,73, N 18,23.

Die Ausbeute bei diesem ersten Versuch war gering und betrug 1 g.

Eigentümlicherweise gelingt es nicht, diesen Körper darzustellen, wenn man in gewohnter Weise Chlorid, Amid und Bicarbonat reagieren läßt. Nach Eindampfen, Extraktion mit Aceton blieb der Rückstand ölig.

Es scheint bei den meisten Acylierungen dieser Amide nötig zu sein, die freien basischen Amide nicht bei Gegenwart anderer Alkalien zu verwenden.

## Fermentspaltungen.

Es wurde das Verhalten verschiedener Verbindungen von Aminosäure und Ammoniak gegen Pankreatin untersucht.

### d, l-Leucinamid.

1,0 g analysenreines bromwasserstoffsaures Leucinamid wird in 15 ccm Wasser gelöst, mit 0,2 g Pankreatin und 0,05 g Soda versetzt. Es wird filtriert, zwei Tropfen Toluol hinzugefügt und im 2 dcm-Rohr mit Ausbuchtung versehen, so daß das Toluol anwesend bleibt, im Brutschrank aufbewahrt. Die anfängliche Linksdrehung beträgt 0,2°. Nach 20 Stunden beträgt die Drehung — 1,3°.

In einem zweiten Versuch wurden 3 g bromwasserstoffsaures Leucinamid verwandt und die Soda durch Ammoniak ersetzt. Nach 20 Stunden betrug die Drehung — 1° im 2 dcm-Rohr, nach weiteren 24 Stunden — 1,8°.

### Naphtalinsulfo-l-leucin.

Nach der Verdauung wird die Bromwasserstoffsäure genau neutralisiert und die wäßrige Lösung mit ätherischer Naphtalinsulfochloridlösung geschüttelt. Es scheiden sich Niederschläge aus. Dieselben werden abgesogen und unter vorsichtiger Zugabe von Normalnatronlauge (je ½ Mol.) weiter geschüttelt, indem die bei alkalischer Reaktion noch entstehenden Niederschläge entfernt werden. Schließlich wird die stark linksdrehende wäßrige Schicht mit Salzsäure angesäuert. Es fällt ein weißes Öl, das noch mehrmals umgefällt wird. Nach mehrtägigem Stehen im Eisschrank tritt Kristallisation ein. Die Kristalle enthalten Kristallwasser, das durch vorsichtiges Erwärmen im Vakuum bei 50° entfernt wird. Im Kapillarröhrchen erhitzt, sintert die Substanz bei 93°, schmilzt bei 97—98° (korr.). Die ca. 2 prozentige Lösung (in verdünnter Natronlauge gelöst) dreht im Halbschattenapparat die Ebene des polarisierten Lichtes im 2 dcm-Rohr 2 Grad nach links.

Zur Analyse wurde im Vakuum unterhalb 60° getrocknet.

$C_{16} H_{19} O_4 N S$ (Mol.-Gew. 321).

0,1033 g Substanz gaben 0,2241 g $CO_2$ und 0,0577 g $H_2O$.

0,1083 g Substanz gaben 4,0 ccm N (17°, 761 mm).

Ber. C 59,81, H 5,92, N 4,36.
Gef. C 59,17, H 6,26, N 4,29.

Es handelt sich demnach um Naphtalinsulfo-l-leucin (vgl. E. Fischer und P. Bergell, Chem. Ber. 35, 3779).

Bei weiteren Versuchen überzeugte ich mich, daß Pankreatin, das 24 Stunden unter Toluolzusatz der Selbstverdauung unterworfen war, gleichfalls imstande ist, das Leucinamid asymmetrisch zu verseifen. Hierbei gelang es mir, auch die restierende, vom Ferment nicht angegriffene Hälfte des Racemkörpers d, l-Leucinamids in Form ihrer Naphtalinsulfoverbindung zu isolieren.

### Naphtalinsulfo-d-leucinamid.

3,0 g bromwasserstoffsaures Leucinamid mit Pankreatin, das 24 Stunden der Selbstverdauung ausgesetzt war, verdaut unter Zufügung von wenig Soda. Gesamtflüssigkeit 18 ccm. Zunahme der Linksdrehung um 1,9° (von 0,9° auf 2,8°) innerhalb von 48 Stunden. Mit 15 ccm Normalnatronlauge versetzt. Starker Ammoniakgeruch. Es wird mit ätherischer Naphtalinsulfochloridlösung 4 Stunden geschüttelt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert und sofort aus heißem absoluten Alkohol umkristallisiert. Es scheiden sich harte Kristalle in Form von Spießen ab. Aus der Verarbeitung des zuerst entstandenen Niederschlages wurden 0,6 g erhalten. Das alkoholische Filtrat ist fast ganz inaktiv. Dagegen zeigt die Lösung der Kristalle in alkalischem 50 prozentigen Alkohol eine starke Rechtsdrehung, wie auch bereits bei den ersten Versuchen beobachtet war. Die 2 prozentige Lösung (0,4 g in 10 ccm Normalnatronlauge plus 10 ccm Alkohol) dreht im 2 dcm-Rohr 2,4° nach rechts. Die durch Ansäuern völlig wieder abgeschiedene Substanz schmilzt, im Kapillarröhrchen erhitzt, scharf bei 204—205° und gibt nach dem

Trocknen im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure in der Analyse folgende Zahlen:

0,1588 g Substanz gaben 0,3476 g $CO_2$ und 0,0889 g $H_2O$.

0,1683 g Substanz gaben 12,3 ccm N (15°, 754 mm).

Ber. C 60,00, H 6,25, N 8,75.
Gef. C 59,69, H 6,28, N 8,49.

Es handelt sich demnach um Naphtalinsulfo-d-leucinamid. Das alkoholische Filtrat enthält anscheinend neben Verunreinigungen nur Naphtalinsulfamid. Beim Eingießen in Wasser fällt ein Niederschlag, der zunächst bei 190°, nach dem Umkristallisieren bei 213° schmilzt.

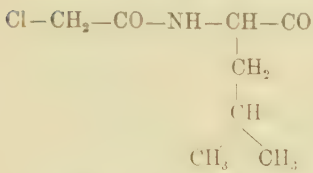
Aufgekochte Fermentlösungen zeigten sich im Kontrollversuch unwirksam.

Bromwasserstoffsaures Alaninamid, in genau analoger Weise verarbeitet, zeigte keine Anzeichen einer asymmetrischen fermentativen Spaltung. Das zurückgewonnene Naphtalinsulfoalaninamid war gleichfalls optisch inaktiv.

Ebenso wird natürliches Asparagin von Pankreatin nicht nachweisbar angegriffen.

1,0 g bromwasserstoffsaures Alaninamid + 10 ccm Wasser + 0,02 g Soda + 0,2 g Pankreatin. Filtrat zeigt eine Drehung — 20′, welche im Brutschrank zeitweise 10—20′ zuzunehmen scheint. Angesäuert, gekocht. Naphtalinsulfoderivat dargestellt. Lösung desselben ist inaktiv. Filtrat zeigt — 20′ Drehung. Auf Naphtalinsulfoderivat verarbeitet, keine Drehung beobachtet. Demnach keine fermentative asymmetrische Spaltung.

**Chloracetylleucinamid.**



5,2 g bromwasserstoffsaures Leucinamid werden in 10 ccm Wasser gelöst, auf 0° abgekühlt und mit 25 ccm eiskalter N.-Natronlauge versetzt. 2,7 g Chloracetylchlorid werden unter gutem Schütteln langsam hinzugefügt und in kleinen Portionen noch 1,5 g trockne Soda eingetragen. Es entsteht ein weißer kristallinischer Niederschlag, der abgesogen wird. Das Filtrat wird nochmals unter Kühlung mit N.-Natronlauge und Chloracetylchlorid behandelt, wodurch noch eine zweite geringere Kristallfraktion erhalten wird. Erhalten ca. 3 g Substanz, die sofort aus verdünntem Alkohol umkristallisiert wird, aus dem sie in großen, perlmutterglänzenden Blättern, die sich mit Wasser schwer benetzen, kristallisiert. Im Kapillarröhrchen erhitzt, schmelzen die Kristalle bei 157° (korr.). Sie sind ziemlich schwer löslich in kaltem Wasser, leichter in heißem Wasser und Alkohol, schwer löslich in Äther. Die Substanz ist kristallwasserfrei und wurde zur Analyse im Vakuumexsikkator getrocknet.

$C_{18}H_{15}O_2N_2Cl$ (Mol.-Gew. 206,5).

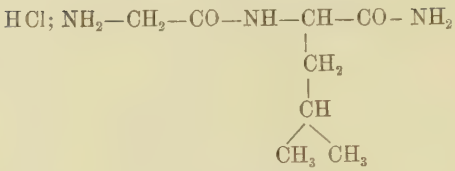
0,1688 g Substanz gaben 0,2880 g $CO_2$ und 0,1138 g $H_2O$.

0,1694 g Substanz gaben 19,1 ccm N (14°, 767 mm).

0,1200 g Substanz gaben 0,0822 g AgCl (nach Carius).

Ber. C 46,49, H 7,26, N 13,56, Cl 17,19.
Gef. C 46,50, H 7,48, N 13,43, Cl 16,94.

**Glycyl-d, l-leucinamid.**



3 g reines Chloracetylleucinamid werden mit 60 ccm 25proz. wäßrigen Ammoniaks 6 Stunden auf der Maschine geschüttelt, wobei ein Teil in Lösung geht. Darauf wird die fest verschlossene Flasche 12 Stunden bei 40° aufbewahrt. Nach dieser Zeit ist der Niederschlag völlig gelöst. Es wird im Vakuum unter 40° eingedampft und der Rückstand aus 15 ccm absoluten Alkohols umkristallisiert. Es scheiden sich Kristalle aus, die unter dem Mikroskop als flache Blättchen erscheinen. Im Kapillarröhrchen erhitzt schmelzen sie bei 211—212° (korr.) zu einem hellen Öl, das nach kurzer Zeit rotbraun gefärbt erscheint. Die Ausbeute beträgt 2 g.

Die Substanz ist spielend löslich in Wasser und leicht löslich in heißem Alkohol, schwerer in kaltem Alkohol, unlöslich in Äther. Sie gibt eine rotviolette Biuretreaktion. Die wäßrige Lösung schmeckt bitter und reagiert schwach sauer. Die Verbindung ist kristallwasserfrei und wurde zur Analyse im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure getrocknet.

$C_8H_{18}O_2N_3Cl$ (Mol.-Gew. 223,5).

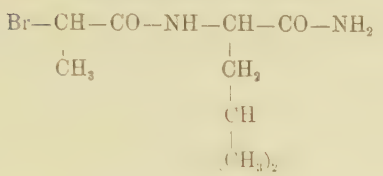
0,1489 g Substanz gaben 0,2340 g $CO_2$ und 0,1092 g $H_2O$.

0,1548 g Substanz gaben 24,1 ccm N (16°, 759 mm).

0,1848 g Substanz gaben 0,1160 g AgCl.

Ber. C 42,95, H 8,05, N 18,79, Cl 15,88.
Gef. C 42,86, H 8,15, N 18,19, Cl 15,53.

**Brompropionylleucinamid.**



5,2 g bromwasserstoffsaures Leucinamid werden in 25 ccm kalter Normalnatronlauge gelöst und mit 3 g Brompropionylbromid unter guter Kühlung geschüttelt. Es scheidet sich ein weißer Niederschlag ab, der zunächst halbfest ist, aber beim Reiben mit dem Glasstab kristallin wird. Er wird sofort aus heißem 95proz. Alkohol umkristallisiert. Unter dem Mikroskop erscheint die neue Verbindung als feine, zu Rosetten und Sternen gruppierte Nadeln. Die Ausbeute beträgt 3 g. Im Kapillarröhrchen erhitzt, schmilzt die Substanz bei 150—151° (korr.). Sie ist kristallwasserfrei und wird zur Analyse im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure getrocknet.

Die Verbindung ist in kaltem Wasser schwer löslich, leichter in heißem Wasser, aus dem sie sich ohne Zersetzung umkristallisiert. Ziemlich schwer löslich ist sie in kaltem Alkohol, schwer löslich in Äther.

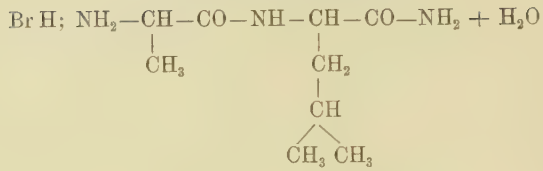
$C_9H_{17}O_2N_2Br$ (Mol.-Gew. 265).

0,1193 g Substanz gaben 0,1796 g $CO_2$ und 0,0713 g $H_2O$.

0,1542 g Substanz gaben 14,0 ccm N (15°, 743 mm).

Ber. C 40,75, H 6,41, N 10,56.
Gef. C 41,05, H 6,64, N 10,43.

**Alanylleucinamid.**



Die Behandlung des Brompropionylleucinamids mit wäßrigem Ammoniak wird in ähnlicher Weise durchgeführt, wie beim Chloracetylleucinamid beschrieben wurde. 2,7 g Substanz wurden mit 30 ccm wäßrigem Ammoniak 16 Stunden im Brutschrank aufbewahrt, wobei alles in Lösung geht. Es wird im Vakuum unter 40° eingedampft, der Rückstand in wenig heißem Alkohol gelöst. Der sich ausscheidende Niederschlag wird sofort nochmals aus 8 ccm absolutem Alkohol umkristallisiert. Die neue Verbindung kristallisiert in feinen Nadeln, die ein Molekül Kristallwasser enthalten. Im Kapillarröhrchen erhitzt, schmilzt sie zunächst unterhalb 80° in ihrem Kristallwasser, um bei weiterem Erhitzen über 110° wieder fest zu werden, worauf bei 140° wiederum Schmelzen erfolgt.

In ihren Eigenschaften und Reaktionen unterscheidet sich diese Verbindung von dem oben beschriebenen Hydrochlorat des Glycylleucinamids nur durch eine etwas größere Löslichkeit in Alkohol.

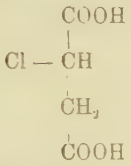
Zur Analyse diente die kristallwasserhaltige Substanz, die im nicht evakuierten Exsikkator getrocknet war.

$C_9H_{22}O_3N_3Br$ (Mol.-Gew. 300).

0,2075 g Substanz gaben 0,2754 g $CO_2$ und 0,1429 g $H_2O$.

Ber. C 36,00, H 7,33.
Gef. C 36,19, H 7,65.

**Darstellung der inaktiven Chlorbernsteinsäure.**



Die erste Methode der Darstellung einer Chlorbernsteinsäure hat Anschütz beschrieben. Er behandelte Fumarsäure mit Eisessig-Salzsäure im Einschlußrohr. Später wurde aktive Chlorbernsteinsäure auf verschiedenen Wegen dargestellt. Zunächst gewann sie Walden durch Chlorierung der Äpfelsäure mit Phosphorpentachlorid; später erhielten W. Tilden und D. N. C. Marshall die Säure in guter Ausbeute aus der leicht zugängigen Asparaginsäure, die sie mit Nitrosylchlorid desamidierten und chlorierten. Walden wies seinerzeit kurz darauf hin, daß sich sein aktives Produkt durch Schmelzpunkt und Aussehen von dem von Anschütz beschriebenen unterschied. Bei der Nachprüfung dieser Verhältnisse zeigten sich nun allerdings einige Korrekturen notwendig. Einerseits hat Anschütz der Beschreibung der neuen Säure keine Elementar-Analyse beigefügt. Andererseits waren die von den verschiedenen Autoren an den beiden Säuren festgestellten Schmelzpunkte nicht bei Verwendung gleicher Lösungsmittel erhalten. Es hat sich auch durch die Analyse des Kohlenwasserstoffgehaltes gezeigt, daß die Säure vom Schmelzpunkt 151—152°, welche Anschütz in Händen gehabt hat, nicht rein gewesen sein kann. Erst Kristalle, die durch mehrfaches Umkristallisieren aus Essigester sowie Essigester und Chloroform gewonnen waren und den Schmelzpunkt 155° zeigten, nähern sich in

der Analyse den verlangten Werten. Dagegen zeigt die nach Walden dargestellte Chlorbernsteinsäure, aus den gleichen Lösungsmitteln gewonnen, den Schmelzpunkt 174° (Gasentwicklung und Wiederfestwerden, da Zerlegung in Salzsäure und Fumarsäure eintritt).

Bei meinen ersten Versuchen behandelte ich nach der Vorschrift von Anschütz die Fumarsäure mit der vierfachen, später mit der sechsfachen Menge Eisessig, der mit Salzsäure bei 0° gesättigt war, im Einschlußrohr bei 100°. Hierbei zeigte sich jedoch, daß die Addition nur sehr langsam und auch unvollkommen vor sich ging, da ich beim Abkühlen immer wieder größere Mengen Fumarsäure zurückerhielt. Erst mit der zehnfachen Menge Salzsäure-Eisessiglösung wurden befriedigende Ausbeuten erhalten. Ich arbeitete dann nach folgender Vorschrift: 10 g Fumarsäure wurden mit 100 g Salzsäure-Eisessiglösung, die durch Einleiten eines HCl-Stromes in Eisessig von 0° erhalten war, in ein Rohr eingeschlossen und in der Wasserbadkanone bis zur klaren Lösung erhitzt. Dies erforderte 24 Stunden. Beim Erkalten der Lösungen schieden sich große weiße Kristalle ab, die von der Mutterlauge getrennt und aus Eisessig umkristallisiert wurden. Hierbei zeigte sich, daß nur ein Teil in heißem Eisessig löslich war, während ein anderer ungelöst zurückblieb. Der unlösliche Teil erwies sich als Fumarsäure. Die Mutterlaugen wurden im Vakuum eingedampft und der trockne Rückstand mit wenig kaltem Wasser aufgenommen, um auch den letzten Rest etwa noch vorhandener Fumarsäure zu beseitigen. Die wäßrige Lösung wurde abermals im Vakuum eingedampft und der Rückstand dann in heißem Essigester gelöst und durch Chloroform gefällt. Die Kristallisation verlief langsam. Der

Schmelzpunkt der so erhaltenen Monochlorbernsteinsäure war 155°.

$C_4 H_5 O_4 Cl$ (Mol.-Gew. 152,5).

0,1811 g Substanz gaben 0,1941 g $CO_2$ und 0,0550 g $H_2O$.

0,2177 g Substanz gaben 0,2064 g Ag Cl.

Ber. C 31,47, H 3,27, Cl 23,28.
Gef. C 29,23, H 3,40, Cl 23,44.

Die Analyse einer bei einer zweiten Darstellung erhaltenen Substanz, die bei 154—155° schmolz, ergab folgende Zahlen:

0,1691 g Substanz gaben 0,1880 g $CO_2$ und 0,0496 g $H_2O$.

0,2032 g Substanz gaben 0,1925 g Ag Cl.

Ber. C 31,47, H 3,27, Cl 23,28.
Gef. C 30,32, H 3,29, Cl 23,42.

Die so gewonnene Chlorbernsteinsäure war demnach noch nicht völlig rein. Leitet man die Kristallisation in der Weise, daß die zuerst ausfallenden Kristalle abgesogen werden, so erhält man beim Einengen der Mutterlauge die Chlorbernsteinsäure analysenrein. Der Schmelzpunkt ist 155°.

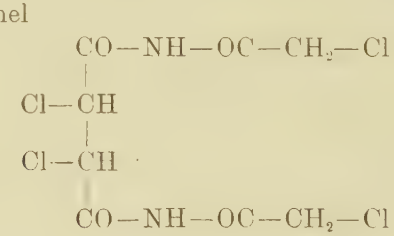
0,2008 g Substanz gaben 0,2326 g $CO_2$ und 0,0620 g $H_2O$.

Ber. C 31,47, H 3,27.
Gef. C 31,58, H 3,46.

Die Säure ist leicht löslich in Wasser und heißem Eisessig, ziemlich löslich in Essigester, schwerer in Chloroform, schwer löslich in Petroläther. Im übrigen zeigt sie die Eigenschaften, welche Anschütz angibt.

**Bischloracetyl-2, 3-dichlorsuccinamid.**

Bei dem Versuch, die Gautiersche Reaktion auf zweibasische Säuren zu übertragen, verfuhr ich in folgender Weise: 5 g Chlorbernsteinsäure wurden mit 15 g Chloracetonitril 48 Stunden bei 110° im Schießrohr erhitzt und dann langsam erkalten gelassen. Hierbei kristallisierte ein fast schwarz gefärbter Körper aus, der unter Zusatz von Tierkohle am Rückflußkühler mit Essigester gekocht wurde. Es wurde filtriert, und im Filtrat schieden sich feine weiße Nadeln ab, die abgesaugt und getrocknet wurden. Der Körper sintert etwas bei 191° und schmilzt dann scharf bei 199°. Die Ausbeute betrug 1,5 g. Bei der Elementaranalyse erhielt ich Werte, die sich einem Körper von der Formel



ungefähr nähern. Die Kristalle sind in kaltem Äther, Aceton und Wasser schwer löslich, leicht löslich in heißem Essigester.

$C_8 H_8 O_4 N_2 Cl_4$ (Mol.-Gew. 338).

0,2571 g Substanz gaben 0,2710 g $CO_2$ und 0,0715 g $H_2O$.

0,2021 g Substanz gaben 0,3355 g Ag Cl.

0,2000 g Substanz verbrauchen nach Kjeldahl 12,0 ccm $^1/_{10}$ N.-$H_2SO_4$.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber. | C 28,40, | H 2,37, | N 8,28, | Cl 42,01. |
| Gef. | C 28,74, | H 3,11, | N 8,40, | Cl 41,05. |

**Bisglycyl-2, 3-aminosuccinamid.**

**Trinaphtalinsulfobisglycyl-2, 3-aminosuccinamid.**

Ich habe versucht, in dem als Bischloracetyldichlorsuccinamid angesprochenen Körper das Chlor durch die $NH_2$-Gruppe zu ersetzen, indem ich 5 g des Chlorkörpers im Vakuum mehrere Male mit wäßrigem 25 proz. Ammoniak abdampfte. Hierbei blieb ein Sirup, der beim Abkühlen zu einem Kristallbrei erstarrte. Die Kristalle wurden in Wasser gelöst, mit absolutem Alkohol gefällt und von der Mutterlauge getrennt. Unter Braunfärbung schmelzen sie bei 182°. Die Elementaranalyse ergab jedoch, daß kein einheitlicher Körper entstanden war.

Der Versuch, zu einem reinen Derivat durch Behandeln mit Benzoylchlorid zu gelangen, führte ebenfalls nicht zu befriedigenden Resultaten. Die Darstellung eines Naphtalinsulfoderivates führte jedoch zu einem einheitlichen Körper.

Darstellung des Naphtalinsulfoderivates.

2 g des Körpers wurden in 40 ccm Wasser gelöst und 14 ccm Normalnatronlauge sowie 6 g Naphtalinsulfochlorid, die vorher in Äther gelöst waren, zugegeben und mehrere Stunden geschüttelt. Hierbei scheiden sich Kristalle ab, die, abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert, bei 179° schmelzen. Eine vollständige Analyse führte zu folgenden Resultaten:

$C_{38}H_{34}O_{10}N_6S_3$ (Mol.-Gew. 830).

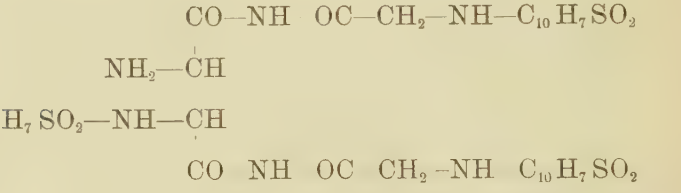
0,1729 g Substanz gaben 0,3446 g $CO_2$ und 0,0723 g $H_2O$.

0,1638 g Substanz gaben 14,8 ccm N (18°, 758 mm).

0,2000 g Substanz gaben 0,1765 g $BaSO_4$.

Ber. C 54,94, H 4,09, N 10,12, S 11,56.
Gef. C 54,35, H 4,69, N 10,40, S 12,11.

Für dieses Derivat erscheint mir folgende Formel am meisten gestützt zu sein, wenn auch von einem vollständigen Konstitutionsbeweis nicht gesprochen werden kann.



Bei der Spaltung durch Alkali werden zwei Moleküle Ammoniak frei. Das dabei entstandene Naphtalinsulfoaminosäurengemisch schmolz bei 140°. Eine völlige Abtrennung des wohlbekannten Naphtalinsulfoglycins gelang durch einfaches Umkristallisieren nicht. Der Schmelzpunkt stieg auf 146°.

0,8 g gaben bei der Alkalispaltung 3,15 Proz. Ammoniakstickstoff (3,37 Proz. = 2 Mol. Ammoniak). Bei der darauf folgenden Säurefällung wurden 0,7 g Naphtalinsulfoaminosäuren erhalten.

Analog der Reaktion bei der Chlorbernsteinsäure wurde auch Bernsteinsäure und Malonsäure mit der dreifachen Menge Chloracetonitril 48 Stunden bei 110° im Einschlußrohr erhitzt.

Während die Versuche mit Bernsteinsäure nicht zu einheitlichen Produkten führten, gelangte ich bei der Malonsäure zu einem Körper, dessen Chlor- und Stickstoffanalyse befriedigende Resultate zeigte.

Beim Öffnen des Rohres zeigte es sich, daß dasselbe unter beträchtlichem Drucke stand. Die stark fluoreszierende Masse scheidet beim Abkühlen weiße Kristalle ab. Fällungsversuche ergaben mit Äther einen amorphen, festen, flockigen Körper, mit Aceton

keine Fällung. Da es den Anschein hat, als ob der Äther die Verunreinigungen ungelöst läßt, wurde der ölige Rückstand mit 20 ccm Äther im Wasserbade mehrfach ausgekocht, filtriert und das Filtrat bei 60° zur Trockne verdunstet. Das Produkt sah noch etwas gelblich aus. Der fehlende Stickstoffgehalt dürfte durch Anwesenheit von etwas Malonsäure, die durch den Äther noch nicht herausgelöst wurde, zu erklären sein. Schmelzpunkt 91°.

0.1990 g Substanz verbrauchen 7,5 ccm $^1/_5$N.-$H_2SO_4$.

0,1922 g werden mit 50 ccm Normalnatronlauge 10 Minuten im Erlenmeyerkolben erhitzt und dann mit Salpetersäure neutralisiert. Darauf wird die Lösung bis zur völligen Ausfällung mit 14,7 ccm $^1/_{10}$ N.-Silbernitratlösung versetzt.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber. | N | 10,98, | Cl | 27,40. |
| Gef. | N | 10,58, | Cl | 27,11. |

Diese Werte deuten auf den Körper $C_7H_8N_2O_4Cl_2$ hin.

**Naphtalinsulfodiglycinimid.**

$C_{10}H_7SO_2—NH—CH_2—CO—NH—OC—CH_2NH_2$

1,6 g Diglycinimidchlorhydrat, das nach der Vorschrift von Bergell und Feigl dargestellt wurde, werden mit 9,5 ccm Normalnatronlauge versetzt und mit 4,5 g Naphtalinsulfochlorid, die in Äther gelöst waren, geschüttelt. Nach einstündigem Schütteln erscheint in der Zwischenschicht ein weißlicher Niederschlag, der abgesaugt und aus viel Sprit umkristallisiert wird. Die Kristalle, spitze Blättchen, sintern bei 216° und zersetzen sich bei 231—232°.

$C_{14}H_{15}O_4N_3S$ (Mol.-Gew. 321).

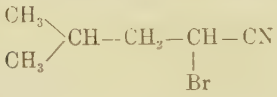
0,1797 g Substanz gaben 0,3435 g $CO_2$ und 0,0726 g $H_2O$.

0,1601 g Substanz gaben 0,1147 g $BaSO_4$ (= 0,0158 gS).

0,1391 g Substanz gaben 16,6 ccm N (19°, 768 mm).

Ber. C 52,33, H 4,67, S 9,97, N 13,08.
Gef. C 52,28, H 4,52, S 9,87, N 13,80.

**Bromisocapronsäurenitril.**



20 g analysenreines Bromisocapronsäureamid werden mit 40 g Phosphorpentoxyd innig vermischt und unter vermindertem Druck abdestilliert. Man tut gut, zunächst bei gewöhnlichem oder wenig vermindertem Druck einige Minuten auf ca. 100° zu erhitzen. Darauf wird im Vakuum destilliert. Bei 20 mm sieden bis 150° ungefähr 13,5 g über. Die Flüssigkeit wird sofort nochmals mit einer geringeren Menge Pentoxyd destilliert. Bei 18—20 mm Druck gehen bei 75° ca. 12 g über. Das Destillat gibt in der Analyse auf die Formel $C_6H_{10}NBr$ stimmende Zahlen. Eine weitere Destillation nach dem Vermischen mit Pentoxyd veränderte den Siedepunkt nicht mehr.

$C_6H_{10}NBr$ (Mol.-Gew. 176).

0,1753 g Substanz gaben 0,2640 g $CO_2$ und 0,0928 g $H_2O$.

0,2259 g Substanz gaben 15,7 ccm N (17°, 764 mm).

Ber. C 40,86, H 5,81, N 8,14.
Gef. C 41,07, H 5,94, N 8,11.

Versuche, Bromisocapronsäurenitril mit Bromessigsäure sowie Brompropionsäure durch Erhitzen im Einschlußrohr zur Reaktion zu bringen, führten noch nicht zu endgültigen Resultaten.

Vorstehende Arbeit wurde auf Veranlassung und im Laboratorium von Herrn Prof. Dr. Bergell im Sommer 1908 begonnen und um Weihnachten 1909 beendet.

---

Es sei mir auch an dieser Stelle gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Bergell, für seine liebenswürdige Unterstützung sowie für das mir auch sonst jederzeit bewiesene Interesse und Wohlwollen meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

---

# Lebenslauf.

Ich, Johann Abraham genannt Hanns von Wülfing, bin geboren am 28. Februar 1884 als Sohn des Fabrikbesitzers Johann Abraham Wülfing und seiner verstorbenen Ehefrau Emma geb. Grote zu Barmen. Ich bin evangelischer Konfession. Meine Schulbildung erhielt ich auf der Vorschule und dem städtischen Gymnasium zu Barmen, das ich Ostern 1904 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Ich begann meine Studien an der Georg-August-Universität zu Göttingen, die ich nach drei Semestern verließ, um meine Studien an der Ludwigs-Universität zu Gießen und dann an der Königlichen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin fortzusetzen. Die Verbandsprüfung in praktischer, anorganischer und analytischer Chemie bestand ich am 27. Februar 1907, die in organischer Chemie am 28. Februar 1908. Am 20. Oktober 1908 wurde mein Vater in den erblichen Adelsstand erhoben. Die Promotionsprüfung bestand ich am 28. Juli 1910.

Ich besuchte die Vorlesungen und Übungen folgender Herren Professoren und Dozenten:

In Göttingen: Biltz, Riecke, Wallach.

In Gießen: Biermer, Brand, Elbs, König.

In Berlin: Diels, Gabriel, Stumpf, Wehnelt, Wichelhaus.